

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

59

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 c, 169

A 61 k, 17/00

C 07 f, 7/08

52

Deutsche Kl.:

12 o, 25/01

30 h, 2/10

12 o, 26/03

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2004 516

Aktenzeichen: P 20 04 516.3

Anmeldetag: 2. Februar 1970

Offenlegungstag: 10. September 1970

Ausstellungspriorität: —

28

Unionspriorität

29

Datum:

3. März 1969

29

Land:

Amt für Erfindungs- und Patentwesen, Ost-Berlin

31

Aktenzeichen:

WP 138382

54

Bezeichnung:

Steroidverbindungen

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

VEB Jenapharm, X 69 Jena

Vertreter:

—

72

Als Erfinder benannt:

Hartmann, Werner, Barnikol-Oettler, Dr. Kurt;  
Teichmüller, Gerhard, X 69 Jena

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2004516

ten führt.

Bei der Anwendung des zur Silylierung von Hydroxysteroiden bekannten Verfahrens der Schmelze mit Trimethylsilylacetamid auf Steroidoxime konnten die gewünschten Verbindungen hergestellt werden. Diese Reaktion ist jedoch in Hinblick auf ihre technische Durchführbarkeit und auch dadurch, daß während der Reaktion Acetamid entsteht, welches aus dem Reaktionsprodukt nur schwer und unter Ausbeuteverlusten zu entfernen ist, für die Herstellung reiner Trialkylsilyloximinosteroiden nicht geeignet.

Der Zweck der Erfindung ist die Herstellung noch nicht bekannter, als Arzneimittel einsetzbarer Steroidverbindungen, deren Ketoxingruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu erarbeiten, das die Herstellung von hoch gereinigten Steroidverbindungen, deren Ketoxingruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind, in technischen Maßstab gestattet, wobei die Anwendung von Pyridin als Lösungsmittel und die damit verbundenen Nachteile vermieden werden sollen.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Steroide mit einer oder mehreren Oxingruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Racemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder veretherte Hydroxylgruppen, Esterguppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken- oder Alkingruppen enthalten können, mit Hexaalkyldisilazan vorzugsweise mit Hexamethyldisilazan in einem mit Wasser misch-

Ketale werden nicht angegriffen, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, Steroide mit mehreren Ketogruppen partiell zu ketalisieren und die noch freien Ketogruppen in Oxime und Oximsilyläther zu überführen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Trialkylsilyloximinosteroiden im technischen Maßstab mit einem geringen Aufwand an Arbeitszeit und mit leicht zugänglichen Einsatzstoffen. Die Nachteile der bisher bekannten Verfahren werden dabei vermieden. Die Trialkylsilyloximinosteroide zeigen im Gegensatz zu den relativ schwer löslichen Oximen eine außerordentlich gute Lipoidlöslichkeit, die nicht vorauszusehen war. Verschiedene der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen eine überraschende physiologische Wirkung. Diese Wirkungen eröffnen in Verbindung mit der guten Lipoidlöslichkeit die Möglichkeit, diese Verbindungen für Depotpräparate zu verwenden. So besitzen die erfindungsgemäß hergestellten Noräthisteronderivate hervorragende pharmakologische Eigenschaften, welche die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Fertilitätskontrolle ermöglichen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachstehend durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1:

3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien:

1 g L-3-Methoxy-17-oximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien werden in 10 ml Dimethylacetamid gelöst und mit 3 ml Hexamethyldisilazan versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt einen Tag bei Zimmertemperatur stehen, wird dann mit Wasser versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

17B-Acetoxy-4-chlor-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten

Fp.: 119 bis 126 °C (Isomerengemisch)

17B-Propiony-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten

Fp.: 130 bis 133 °C (Isomerengemisch)

3,20-Di-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -pregnen

Fp.: zwischen 90 und 130 °C (Isomerengemisch)

3d, 6d-Biacetoxy-17d-hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan

Fp.: 155 bis 160 °C

#### Beispiel 4

3d, 6d-Biacetoxy-20-trimethylsilyloximinopregnan:

1 g 3d, 6d-biacetoxy-20-oximino-pregnan in 10 ml Dimethylformamid werden mit 2 ml Hexamethyldisilazan und 0,6 ml Trimethylchlorsilan versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser kristallisieren 1 g Trimethylsilyloximino-Verbindung aus. Umkristallisation aus n-Hexan.

Fp.: 146 bis 149 °C  $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$  (c = 1, n-Hexan)

Nach Beispiel 4 werden aus den entsprechenden Oximinosteroiden folgende Verbindungen hergestellt:

3,16d-Di-trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -

Östratrien

Fp.: 140 bis 142 °C

DL-3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)8}$ -

Östratetraen

Fp.: 128 bis 132 °C

3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrien

Fp.: 139 bis 143 °C

3,17-Di-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten

Fp.: 128 bis 131 °C

009837/2212

Patentansprüche

1. Steroidverbindungen mit einer oder mehreren Trialkylsilyl-ketoximgruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Razemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder verätherte Hydroxylgruppen, ketalgruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken oder Alkingruppen enthalten können.
2. 3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
3. L-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
4. 17 $\beta$ -Acetoxy-7-trimethylsilyloximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien
5. 3-Trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
6. 17 $\beta$ -Trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -östren
7. 3,6-Li-trimethylsilyloximino-pregnan-20-äthylenketal
8. 17 $\beta$ -Acetoxy-4-color-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten
9. 17 $\beta$ -Propionoxy-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten
10. 3,20-Li-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -pregnen
11. 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Diacetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan
12. 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Diacetoxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan
13. 3,16 $\alpha$ -Li-trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
14. D,L-3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -östratetraen
15. 3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
16. 3,17-Li-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -androsten
17. 3 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -Diacetoxy-20-trimethylsilyloximino- $\Delta^{16}$ -pregnen
18. 17 $\beta$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -äthynyl-3-trimethylsilyloximino- $\Delta^4$ -östren

lisierten Polyketosteroiden silyliert werden.

26. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß den Ansprüchen 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der Trialkylsiloximinosteroide aus der Reaktionslösung durch Fällung mit Wasser oder Extraktion der mit Wasser verdünnten Reaktionslösung und anschließender Kristallisation erfolgt.